

Requested Patent: JP51063170A

Title: 33 ISOOKISAZORIRUNYOSORUINO SEIZOHO ;

Abstracted Patent: JP51063170 ;

Publication Date: 1976-06-01 ;

Inventor(s):

SUMIMOTO SHINZABURO;; SUGITA JITSUO;; ISHIZUKA ICHIRO;; YUKINAGA
TOSHIJIRO ;

Applicant(s): SHIONOGI SEIYAKU KK ;

Application Number: JP19740136722 19741127 ;

Priority Number(s): JP19740136722 19741127 ;

IPC Classification: A01N9/22; C07D261/06; C07D261/20 ;

Equivalents: ;

ABSTRACT:



特許庁 (2,000円)

特許願

昭和49年11月27日

特許庁長官 殿

1. 発明の名称
ニヨウソルイ セイバウホウ
3-イソオキサゾリル尿素類の製造法
2. 発明者
オオサカンヒガシタシヨウチョウ
大阪府大阪市東住吉区湯里町2の126
スミ モト シン サブ ロウ
炭 本 信 三 郎 (ほか3名)

3. 特許出願人 郵便番号 541
オオサカンヒガシタシヨウチョウ
大阪府大阪市東区道修町3丁目12番地
シオノ ギ セイヤク
(192) 塩野義製薬株式会社
ヨシ トシ カズ オ
代表者 吉 利 一 雄

4. 代理人 郵便番号 553
大阪市福島区鷺洲上2丁目47番地
塩野義製薬株式会社特許部(電話06-458-5861)
弁理士(6703) 岩 崎 光 隆

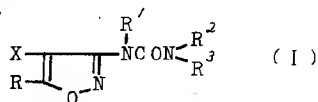
5. 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 / 通
- (2) 委 任 状 / 通
- (3) 願 書 副 本 / 通

明 細 書

1. 発明の名称
3-イソオキサゾリル尿素類の製造法
2. 特許請求の範囲

一般式



[式中、Rは水素、アルキル基またはアリール基、R'は水素またはアルキル基、R²およびR³は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラールキル基、アリール基、アルコキシ基またはアルキルチオ基を表わし、R²とR³は直接または他のヘテロ原子を含んで間接的に連結して含窒素環を形成してもよく、Xは水素、アルキル基またはハロゲンを表わし、RとXは連結してアルキレン基を形成してもよく、また上記アルキル基、アラールキル基およびアリール基はハロゲン、アルキル基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれた1以上の置換基を有してもよい。]

で示される3-イソオキサゾリル尿素類の製造に

① 日本国特許庁

公開特許公報

①特開昭 51-63170

④公開日 昭51.(1976) 6.1

②特願昭 49-136722

②出願日 昭49.(1974) 11.27

審査請求 未請求 (全8頁)

庁内整理番号 6516 49

6762 44

6762 44

6422 49

⑤日本分類

16 E342

16 E34

30 F372.21

30 F932

⑤ Int. Cl²

C07D261/06

C07D261/20

ADIX 9/22

際して、

(1) 3-イソオキサゾリルアミン(II)とイソシアン酸またはそのエステル(III)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(I)(R³=水素)を生成させること;

(2) イソシアン酸3-イソオキサゾリルエステル(IV)とアミン(V)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(I')(R'=水素)を生成させること;

(3) 3-イソオキサゾリルアミン(II)とカルバミド酸の反応性誘導体(VI)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(I)を生成させること;

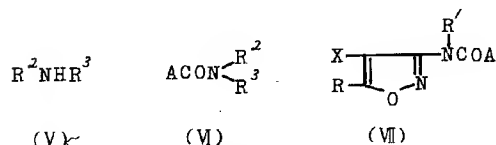
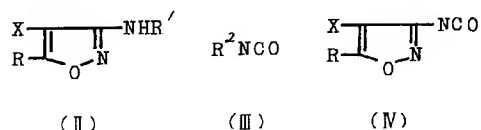
(4) 3-イソオキサゾリルカルバミド酸の反応性誘導体(VII)とアミン(V)を反応させて3-イソオキサゾリル尿素(I)を生成させること;

(5) 3-イソオキサゾリル尿素(I)(X=水素)をハロゲン化して対応する4-ハロゲノイソオキサゾール(I)(X=ハロゲン)を生成させること; または

(6) R', R²およびR³のうち少なくとも1個が水素で

あるγ-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)をアルキル化またはアルキルチオ化してR¹、R²およびR³のうち少なくとも1個が新たに導入されたアルキル基またはアルキルチオ基であるγ-イソオキサゾリル尿素(Ⅰ)を生成させること

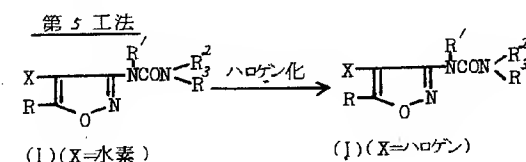
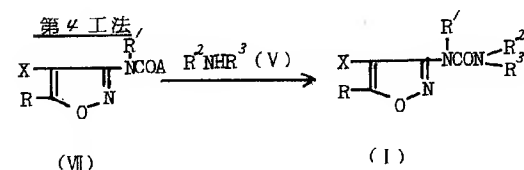
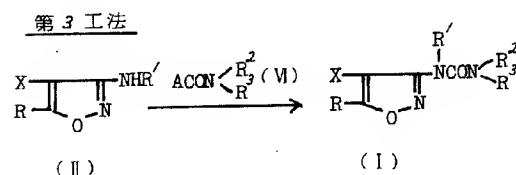
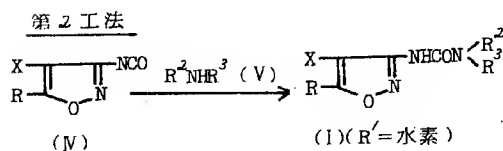
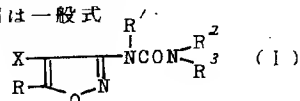
を特徴とするγ-イソオキサゾリル尿素類の製造法。



〔式中、Aは反応性残基を表わし、R、R¹、R²、R³およびXは前記と同意義を有する。〕

3. 発明の詳細な説明

本発明は一般式

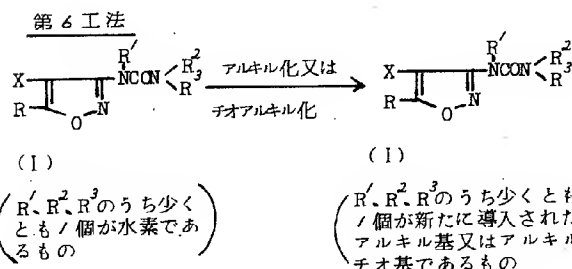
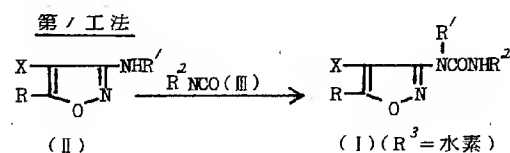


特開昭51-63170(2)

〔式中、Rは水素、アルキル基またはアリール基、R¹は水素またはアルキル基、R²およびR³は水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アラルキル基、アリール基、アルコキシ基またはアルキルチオ基を表わし、R²とR³は直接または他のヘテロ原子を含んで間接的に連結して含素素環を形成してもよく、Xは水素、アルキル基またはハロゲンを表わし、RとXは連結してアルキレン基を形成してもよく、また上記アルキル基、アラルキル基およびアリール基はハロゲン、アルキル基、ニトロ基およびヒドロキシ基から選ばれた1以上の置換基を有してもよい。〕

で示されるγ-イソオキサゾリル尿素類の製造法に関する。

このγ-イソオキサゾリル尿素類(Ⅰ)の製造法は次式によつて示される：



〔式中、Aは反応性残基(例えばハロゲン、エステル残基)を表わし、R、R¹、R²、R³およびXは前記と同意義を有する。〕

上記定義の用語についてさらに説明を補足すれば、アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど、アルケニル基としてはビニル、アリル、プロペニル、ブテニル、ブタジエニル、シクロヘキセニルなど、アルキニル基としてはエチニル、プロペニル、ブチニルなど、アラルキル基としてはベンジル、フェネチルなど、アリール基としてはフ

エニル、ナフチルなど、アルコキシ基としてはメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなど、アルキルチオ基としてはメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、ブチルチオ、ペンチルチオなど、ハロゲンとしては塩素、フッ素、臭素、ヨウ素など、アルキレン基としてはテトラメチレン、ペンタメチレンなどがそれぞれ例示される。

本発明方法の第1および2工法はイソシアン酸もしくはイソシアン酸エステルとアミンとの反応であつて、常法によつて室温下または冷却下もしくは加熱下に適当な不活性溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、ジオキサン、シグリム、ジメチルホルムアミド）中実施すればよい、反応を円滑に行うために塩基性触媒（例えば、ピリジン、トリエチルアミン）を添加してもよい。

第3および4工法はカルバミド酸の反応性誘導体（例えば、ハロゲンイド、エステル）とアミンとの反応であつて、塩基性触媒（例えば、ピリジン、トリエチルアミン）の存在下不活性溶媒を使用しもしくは使用せずに加熱下に実施すればよい。溶

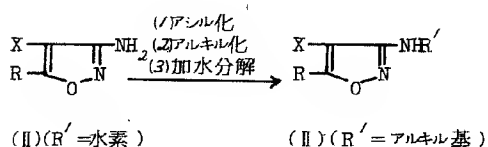
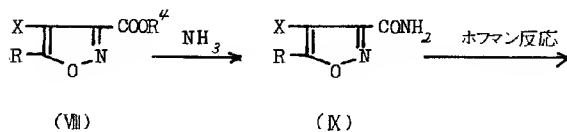
媒としては、ジメチルホルムアミド、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ベンゼンなどが例示されるが、ピリジンなどの塩基性触媒を溶媒としてかねてもよい。

第5工法はイソオキサゾール核の4位のハロゲン化であつて、このハロゲン化はクロル化、臭素化、ヨウ素化などを含む。これらの反応はそれぞれの常法によつて、ハロゲン化剤、触媒、溶媒、温度条件などを適宜選択して実施すればよい。

第6工法は活性アミノ基のアルキル化またはアルキルチオ化であつて、 R^1 、 R^2 および R^3 のうち少くとも1が水素である尿素(Ⅰ)を原料物質として使用し、その水素をアルキル基またはアルキルチオ基に置換させればよい。アルキル化に際しては、通常のアルキル化剤が一般に使用できる。例えば、メチル化について述べると、臭化メチル、ヨウ化メチルなどのハロゲン化メチル、ジメチル硫酸、シアゾメタン、メタンスルホン酸メチル、トルエンスルホン酸メチルのような有機酸メチル、ホルムアルデヒドとギ酸の混合物、ホルムアルデ

ヒドと還元剤の組合せなどが挙げられる。またアルキルチオ化に際しては、例えば、ハロゲン化アルキルスルフェニルを使用する方法が採用される。これらの反応はそれぞれの常法によつて、温度、溶媒などの反応条件を適宜選択して実施すればよい。

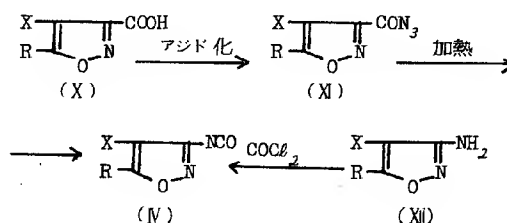
本発明方法で原料物質として使用されるアミン(Ⅱ)は次式に示されるように対応するカルボン酸エステル(Ⅷ)から導かれる：



[R^4 はアルキル基を表わし、RおよびXは前記と同意義を有する。]

他の原料であるイソシアン酸エステル(Ⅳ)は

次式に示されるように対応するカルボン酸(X)またはアミン(XⅡ)から導かれる：



[式中、RおよびXは前記と同意義を有する。]

かくして得られる3-イソオキサゾリル尿素類(Ⅰ)は新規化合物であつて、除草剤または殺菌剤として有用である。

以下に本発明方法の実施例を挙げる。

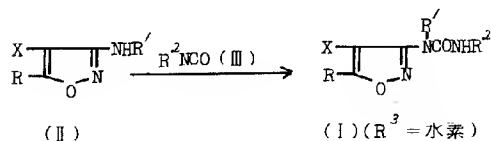
実施例1

3-アミノ-5-モ-ブチルイソオキサゾール1,6,8,2gを無水ベンゼン140mlに溶解し、これにかきまぜながらイソシアン酸メチルエステル8.90gおよびトリエチルアミン0.5mlを加え、混合物を室温下に約8時間かきまぜ、一夜放置し、さらに1時間加熱還流させる。氷冷後、反応液よ

り析出した結晶を濾取し、酢酸エチルより再結晶すると融点 $182.0 \sim 182.5^{\circ}\text{C}$ の無色針状晶としてノーマチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素21618を得る。

実施例2~65

下記の原料物質(II)を使用し、実施例1と同様に反応を行い、対応する目的物質(I)(R^3 =水素)を得る：



(以下余白)

実施例 No.	II			III	目的物質(I)
	R	X	R'	R ²	mp, bp又はIR
2	H	H	H	Me	165.5-166.0
3	Me	H	H	Me	214.0-215.0
4	Et	H	H	Me	157.5-159.0
5	Pr	H	H	Me	155.0-156.0
6	i-Pr	H	H	Me	112.0-113.0
7	c-Pr	H	H	Me	157.0-158.0
8	Ph	H	H	Me	195.5-196.0
9	-(CH ₂) ₄ -	H	H	Me	193.0-194.0
10	Me	H	H	Et	133.0-134.5
11	i-Pr	H	H	Et	122.5-123.5
12	t-Bu	H	H	Et	179.0-180.5
13	Me	H	H	Pr	95.0-96.7
14	i-Pr	H	H	Pr	88.5-89.5
15	t-Bu	H	H	Pr	134.0-135.0
16	Me	H	H	i-Pr	118.0-119.0
17	i-Pr	H	H	i-Pr	115.0-116.0
18	t-Bu	H	H	i-Pr	134.0-135.0
19	Me	H	H	Bu	89.5-90.5
20	i-Pr	H	H	Bu	71.0-72.0
21	t-Bu	H	H	Bu	69.5-71.5
22	Me	H	H	Al	110.0-111.0
23	i-Pr	H	H	Al	81.5-82.5

24	t-Bu	H	H	Al	130.0-131.0
25	Me	H	H	c-He	164.0-165.0
26	i-Pr	H	H	c-He	161.5-163.5
27	t-Bu	H	H	c-He	193.5-195.0
28	H	H	H	Ph	187.0-188.5
29	Me	H	H	Ph	188.0-189.0
30	Et	H	H	Ph	157.0-158.5
31	Pr	H	H	Ph	160.0-161.0
32	i-Pr	H	H	Ph	178.0-179.0
33	t-Bu	H	H	Ph	198.5-199.5
34	c-Pr	H	H	Ph	158.5-160.0
35	Ph	H	H	Ph	210.5-211.5(d)
36	-(CH ₂) ₄ -	H	H	Ph	187.0-188.0
37	Me	H	H	m-Tol	169.5-170.0
38	i-Pr	H	H	m-Tol	164.5-166.0
39	t-Bu	H	H	m-Tol	188.5-190.0(d)
40	Me	H	H	p-Cl-Ph	205.5-207.0(d)
41	i-Pr	H	H	p-Cl-Ph	174.0-175.0
42	t-Bu	H	H	p-Cl-Ph	188.5-190.0(d)
43	Me	H	H	p-Br-Ph	201.5-203.0(d)
44	i-Pr	H	H	p-Br-Ph	176.0-177.0(d)
45	t-Bu	H	H	p-Br-Ph	192.5(d)
46	H	H	Me	Me	63.0-64.0
47	Me	H	Me	Me	77.0-78.0

48	Et	H	Me	Me	74.0-75.0
49	Pr	H	Me	Me	45.0-46.0
50	i-Pr	H	Me	Me	77.5-78.5
51	c-Pr	H	Me	Me	67.0-68.0
52	t-Bu	H	Me	Me	150.0-151.0
53	Ph	H	Me	Me	132.0-133.0
54	-(CH ₂) ₄ -	H	Me	Me	82.5-83.5
55	t-Bu	H	Me	34- Cl ₂ -Ph	128.5-129.5
56	t-Bu	Cl	Me	Me	155.0-156.0
57	Me	H	Et	Me	37.0-38.0
58	t-Bu	H	Me	Bu	169.0, 1607 cm ⁻¹ (CCl ₄)
59	i-Bu	H	H	Me	148.5-149.5
60	i-Bu	H	Me	Me	123-125°C/0.65mmHg
61	i-Bu	H	Me	Al	139-141°C/0.69mmHg
62	t-Bu	H	Me	Al	126-128°C/0.45mmHg
63	t-Bu	H	Et	Me	106.5-107.5
64	t-Bu	H	Me	Et	168.3, 1603 cm ⁻¹ (CCl ₄)
65	t-Bu	Br	H	Me	160.5-161.0

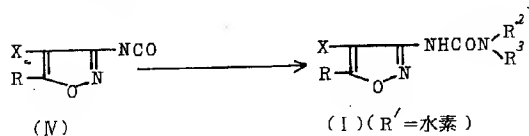
注) 上記表中の略号は下記の意味を有する：H(水素)、Me(メチル基)、Et(エチル基)、Pr(プロピル基)、Bu(ブチル基)、Ph(フェニル基)、Al(アリル基)、He(ヘキシル基)、Tol(トリル基)、c-(シクロ)、i-(イソ)、t-(ターシャリー)、m-(メタ)、p-(パラ)、d(分解点)、mp(融点、 $^{\circ}\text{C}$)、bp(沸点)、IR(赤外線吸収スペクトル)。

実施例 66

イソシアン酸 5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリルエステル 1.99g をベンゼン 12.0 ml に懸濁させ、これに N-メチルブチルアミン 1.15g を加え、3 時間還流させる。冷後、反応液から溶媒を留去し、残渣をシリカゲルの薄層クロマトグラフィーに付し、n-ブチル-1-メチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素 2.73g を得る。本品はヘキサンより再結晶し、融点 65.5~66.5°C の結晶を得る。収率 89.8%。

実施例 67-135

下記の原料物質 (N) を使用し、実施例 66 と同様に反応を行い、対応する目的物質 (I) (R' = 水素) を得る：



実施例 No.	II		目的物質 (I) (R' = 水素)		
	R	X	R ²	R ³	mp, bp 又は IR
67	t-Bu	H	Me	Me	119.5-120.5
68	Me	H	H	H	201-203(d)
69	t-Bu	H	H	H	179.5-180.5
70	Me	H	Me	Me	150.5-151.5
71	t-Bu	H	Me	Al	90.0-91.0
72	t-Bu	H	Me	Met	106.0-107.0
73	Me	H	$\begin{array}{c} -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \\ -\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O} \end{array}$		170.0-171.0
74	i-Pr	H	Me	Me	69.0-70.0
75	i-Bu	H	Me	Me	90.5-91.0
76	i-Pr	H	Me	Bu	168.0, 161.6 cm ⁻¹ (CCl ₄)
77	i-Bu	H	Me	Bu	167.8, 162.0 cm ⁻¹ (CCl ₄)
78	t-Bu	H	Me	Et	88.5-89.5
79	t-Bu	H	Et	Et	122.0-123.5
80	t-Bu	H	Pr	Pr	75.0-80.5
81	t-Bu	H	i-Pr	i-Pr	200-203(d)
82	t-Bu	H	Et	Bu	167.7, 161.2 cm ⁻¹ (CCl ₄)
83	t-Bu	H	Me	c-He	149.5-150.5
84	t-Bu	H	Me	Ph	122.5-123.0
85	t-Bu	H	Me	Bz	107.0-108.0
86	t-Bu	H	Al	Al	167.6, 161.0 cm ⁻¹ (CCl ₄)
87	t-Bu	H	Bu	Bu	167.6, 161.1 cm ⁻¹ (CCl ₄)
88	t-Bu	H	i-Bu	i-Bu	112.0-113.0

89	Me	H	Me	Bu	79.0-80.0	113	t-Bu	H	H	s-Bu	132.5-134.0
90	Me	H	Me	Al	89.0-90.0	114	t-Bu	H	H	i-Bu	121.5-122.0
91	Me	H	Me	Met	91.0-92.0	115	t-Bu	H	H	t-Bu	180.5-183.5
92	Me	H	H	o-F-Ph	170.0-171.0	116	t-Bu	H	H	$\begin{array}{c} 34- \\ \text{Cl}_2 \end{array}$ -Ph	226.5-227.0
93	Me	H	H	$\begin{array}{c} 34- \\ \text{Cl}_2 \end{array}$ -Ph	208.0-209.0	117	t-Bu	H	H	Bz	136.5-137.5
94	Me	H	H	p-NO ₂ -Ph	253-254(d)	118	t-Bu	H	H	α -Me-Bz	118.0-119.0
95	Me	H	$-(\text{CH}_2)_4-$		193.0-194.0	119	t-Bu	H	Me	Pr	76.0-77.0
96	Me	H	$-(\text{CH}_2)_3-$		159.0-160.0	120	t-Bu	H	Me	i-Pr	90.5-91.5
97	Et	H	Me	Me	86.5-87.5	121	t-Bu	H	Me	s-Bu	113.5-114.5
98	Et	H	Me	Bu	168.2, 162.4 cm ⁻¹ (CCl ₄)	122	t-Bu	H	Me	i-Bu	113.5-114.5
99	Et	H	Me	Al	46.5-47.5	123	t-Bu	H	Me	t-Bu	149.0-151.0
100	Et	H	Me	Met	67.0-68.0	124	t-Bu	H	Me	He	167.9, 161.5 cm ⁻¹ (CCl ₄)
101	Et	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		121.5-122.0	125	t-Bu	H	Me	α -Me-Bz	121.0-122.0
102	Pr	H	Me	Me	88.0-89.0	126	c-Pr	H	Me	Me	145.0-146.0
103	Pr	H	Me	Bu	168.0, 162.2 cm ⁻¹ (CCl ₄)	127	c-Pr	H	Me	Met	77.5-78.5
104	Pr	H	Me	Al	55.0-57.0	128	Ph	H	Me	Me	183.0-185.0
105	Pr	H	Me	Met	64.0-65.0	129	Ph	H ^b	Me	Met	128.0-129.0
106	Pr	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		108.5-109.0	130	$-(\text{CH}_2)_4-$		Me	Me	164.5-165.5
107	i-Pr	H	Me	Al	55.5-56.5	131	$-(\text{CH}_2)_4-$		Me	Met	111.5-112.0
108	i-Pr	H	Me	Met	54.4-55.5	132	t-Bu	H	$-(\text{CH}_2)_4-$		132.0-137.5
109	i-Pr	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		130.5-131.5	133	t-Bu	H	$-(\text{CH}_2)_5-$		114.0-115.0
110	i-Bu	H	Me	Al	25.5-27.0	134	t-Bu	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		179.0-180.0
111	i-Bu	H	Me	Met	82.0-83.0	135	H	H	Me	Met	171.7, 159.5 cm ⁻¹ (CCl ₄)
112	i-Bu	H	$-(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2-$		109.5-110.5	136	H	H	$\begin{array}{c} 34- \\ \text{Cl}_2 \end{array}$ -Ph	H	205.0-207.0(d)

137	H	H	Me	Me	1135-1145
138	t-Bu	H	Met	H	1470-1480

注) 表中の略号は下記の意義を有する: Met(メトキシ基)、Bz(ベンジル基)、s-(セカンダリー)、その他は前記と同意義を有する。

実施例 139

1,1-ジメチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素/0.99gを乾燥したジメチルホルムアミド/10mlに溶解し、室温下にかきまぜつつ50%水素化ナトリウム275gを加え、60℃で15分間加温する。10℃に冷却し、ヨウ化メチル8.86gを乾燥したジメチルホルムアミド30mlに溶かした溶液を加え、1時間で滴下し、80℃で5分間加熱し、溶媒を留去する。残渣に水/50mlを加え、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層を無水芒硝で乾燥し、溶媒を留去し、残渣をシリカゲルによるカラムクロマトグラフィーに付し、融点70~71.0℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素/0.94gを得る。

150	t-Bu	H	Bu	Me	Et	130-135(浴温)/0.25mmHg
151	Me	H	Bu	Et	Me	140-145(浴温)/0.67mmHg

注) 略号は前記と同意義を有する。

実施例 152

1-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例139と同様に反応を行い、融点77.0~78.0℃の結晶として1,3-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素2.1%相当および融点146.0~147.0℃の結晶として1-メチル-1-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素48.5%相当をそれぞれ収率として得る。

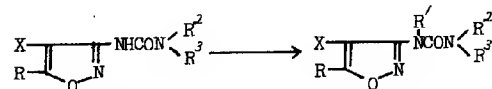
実施例 153

1-(5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例139と同様に反応を行い、融点90.0~91.0℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素5.61%相当、融点150.0~151.0℃の結晶として1,3-ジメチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素

収率93.8%。

実施例 140-151

下記の原料物質(I)(R'=水素)を使用し、実施例139と同様に反応を行い、対応する目的物質(I)(R'=アルキル基)を得る:



(I)(R'=水素)

(I)(R'=アルキル基)

実施例 No.	(I)(R'=水素)				目的物質(I)(R'=アルキル基)	
	R	X	R ²	R ³	R'	mp, bp または IR
140	Me	H	Me	Me	Me	105-108(浴温)/0.48mmHg
141	Et	H	Me	Me	Me	113.0-114.0℃/0.86mmHg
142	Pr	H	Me	Me	Me	115.0-116.0℃/0.60mmHg
143	i-Pr	H	Me	Me	Me	106.0-107.0℃/0.30mmHg
144	i-Bu	H	Me	Me	Me	123.0-124.0℃/0.54mmHg
145	c-Pr	H	Me	Me	Me	130.0-131.0℃/0.58mmHg
146	Ph	H	Me	Me	Me	1681, 1623cm ⁻¹ (CCl ₄)
147	-(CH ₂) ₄ -	H	Me	Me	Me	138-139℃/0.58mmHg
148	H	H	Me	Me	Me	91-92℃/0.30mmHg
149	t-Bu	H	Bu	Me	Me	130-135(浴温)/0.25mmHg

7.24%相当および融点134.0~135.0℃の結晶として1-メチル-1-(5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素46.97%相当をそれぞれ収率として得る。

実施例 154

1-メチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例139と同様に反応を行い、融点150~151.0℃の結晶として1,3-ジメチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素16.3%相当および融点90.0~91.0℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-tert-ブチル-3-イソオキサゾリル)尿素33.9%相当をそれぞれ収率として得る。

実施例 155

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素0.310gを無水エタノール/mlおよびナトリウム0.048gからなるナトリウムエトキシドに加え、室温下15分間かきまぜたのち、エタノールを減圧留去する。残渣に無水ベン

ゼン3mlを加え、硫酸ジメチル0.27gを滴下し、室温下2時間かきまぜたのち、さらに1時間40分間還流する。冷後、不溶物を濾去し、ベンゼン溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および水で順次洗浄し、無水芒硝にて乾燥し、溶媒を留去する。残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製し、1,3-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素0.97gを得る。収率58.3%。

実施例156

3-アミノ-5-メチルイソオキサゾール490.6mgにピリジン3gと塩化ジメチルカルバモイル1.18gを加え、60℃にて5.5時間かきまぜる。ピリジンを減圧留去し、残渣に水15mlと5%塩酸を加えて画し、クロロホルムで抽出する。クロロホルム層よりクロロホルムを留去し、残渣に1.5%メタノール性水酸化ナトリウム液2.5mlを加え、室温に2日間放置し、溶媒を留去する。残渣に水100mlを加え、塩酸酸性としたのち、クロロホルムで再び抽出し、クロロホルム

層を水洗し、芒硝で乾燥し、溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを使用してカラムクロマトグラフィーに付して精製し、融点150.5~151.5℃の結晶として1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素0.4735gを得る。収率56%。

実施例157

3-メチルアミノ-5-メチルイソオキサゾールを使用し、実施例156と同様に反応を行い、融点90.0~91.0℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。

実施例158

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素1.97gをピリジン30mlに溶解し、-30~-40℃に冷却下塩化ブチルスルフェニル1.35gを加える。混合物を-30~-40℃で6時間、さらに室温下一夜放置する。反応液を常法により処理し、油状物として1-メチル-1-ブチルチオ-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素0.31gを得る。

3-イソオキサゾリル)尿素0.31gを得る。

IR: 1698, 1606 cm^{-1} (CCl_4)。

実施例159

1-メチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を使用し、実施例158と同様に反応を行い、油状物として1-メチル-1-ブチルチオ-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。IR: 1693, 1618 cm^{-1} (CCl_4)。

実施例160

1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素2.18gと無水酢酸ナトリウム0.93gを氷酢酸10mlに溶解した溶液に臭素1.65gを加える。これを50℃にて3.3時間攪拌し、氷水100mlを注加し、塩化メチレンにて抽出する。有機層を炭酸水素ナトリウムの飽和水溶液と水で順次洗浄し、減圧濃縮して溶媒を留去する。残渣をシリカゲルを使用してカラムクロマトグラフィーにて精製したのち、シクロヘキサノ-ベンゼン混液(2:1容量比)より再結晶し、融点164.5~165.5℃の結晶として1,1-

ジメチル-3-(4-プロモ-5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。

実施例161

N-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)カルバミド酸メチルエステル3.37gにジメチルアミン2.0mlを加え、封管中100℃にて2.4時間加熱する。反応液よりジメチルアミンを留去し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーにて精製し、1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素2.53gを得る。収率70.6%。

実施例162

N-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)カルバミド酸メチルエステルを使用し、実施例161と同様に反応を行い、1,1-ジメチル-3-(5-メチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。収率62.5%。

実施例163

3-メチルアミノ-5-メチルイソオキサゾール1.54gをトルエン50mlに溶解し、室温

下塩化水素ガスを30分間導入し、1時間そのままかきまぜたのち、減圧留去して過剰の塩化水素ガスを除く。トルエン30mlを追加し、50～70℃にて35時間ホスゲンガスを導入する。混合液を室温下に一夜放置し、浴温40～45℃にてトルエンを留去する。残渣にピリジン20mlとジメチルアミン1gを加え、50℃にて6時間かきまぜる。反応液よりピリジンを減圧留去し、残渣に水20mlを加え、塩酸酸性としたのち、クロロホルムにて抽出する。クロロホルム層を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルのカラムクロマトグラフィーに付して融点700～710℃の結晶として1,1,3-トリメチル-3-(5-メープチル-3-イソオキサゾリル)尿素を得る。

特許出願人 塩野義製薬株式会社

代理人 弁理士 岩崎 光隆

6. 前記以外の発明者

クサツシ クサツ
滋賀県草津市草津2の4の41
ユキナガ ヒサシ ロウ
行 永 寿 二 郎
トヨノウゲンヒガンノセムラオオアザシカワ
大阪府豊能郡東能勢村大字吉川15の542
イシ ツカ イチ ロウ
石 塚 一 郎
イケダシ ハタマチ
大阪府池田市畑町619の6
スギ タ シツ オ
杉 田 実 男